

· 短篇论著 ·

透析时机对终末期肾病患者预后影响的荟萃分析

杨雪芬 丁国华 石明 陈星华

透析治疗终末期肾脏疾病(ESRD)的开始时间尚存在分歧。美国肾脏病预后质量指南(K/DOQI)1997年推荐开始透析的标准为肾小滤过率(GFR) $< 10.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。2006年美国肾脏病基金会工作组(NKF)新指南建议 GFR $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 适时开始透析治疗^[2]。1999年加拿大肾脏病协会推荐 GFR $< 12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 伴有尿毒症症状或营养不良,或 GFR $< 6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 开始透析^[3];2005年澳大利亚和新西兰的肾脏病指南建议 GFR $< 10.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 开始透析。2010年,我国血液净化标准操作规程推荐非糖尿病肾病患者 GFR $< 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、糖尿病肾病患者 GFR $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 开始接受透析。我们应用循证医学的方法评价和探讨透析时机对 ESRD 患者病死率的影响。

一、资料与方法

1. 文献纳入标准:①临床试验,观察性队列研究和随机对照试验(RCT)研究;②研究对象:16周岁以上,因终末期肾病开始接受透析治疗的患者。

2. 文献排除标准:①不符合纳入标准;②无全文;③原始数据不充分或样本量 < 10 。

3. 检索方法:检索数据库包括 Cochrane Central Registry of Controlled Clinical Trials、Medline、EMbase、NCBI、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。时间均从建库起至2012年11月,语种限中、英文。检索词包括:“initiation of dialysis”;“mortality/survival”;“ESRD/CKD/CRF”;“透析时机”;“预后/生存率/病死率”;“终末期肾病/慢性肾脏病/慢性肾衰竭”。

4. 文献质量评价:(1)偏倚风险评估标准:①是否明确定义透析时机;②测量指标是否可靠;③组间人口统计学资料有无差异;④组间基础疾病有无差异;⑤组间透析前并发症的严重性有无差异;⑥组间透析方式有无差异;⑦退出或失访是否有描述;⑧结果的数据是否完整;⑨是否有选择性报告;⑩是否存在影响结局真实性的其他风险。对于每篇文献评估,低偏倚风险项目 ≥ 7 项定义为 A 级, ≤ 3 项为 C 级, A 与 C 级之间为 B 级。(2)证据的整体质量:应用 GRADE 系统推荐分级方法评价证据质量,应用 GRADEpro 软件对研究结果等级进行编辑、分析和制图。

5. 统计学处理:采用 RevMan 5.1 软件对资料进行定量综合分析。

二、结果

1. 纳入文献:初检出相关文献 556 篇,其中中文 21 篇,英文 535 篇。筛选后纳入 56 篇。进一步查阅全文,最终纳入 9 篇文献^[5-13]。见表 1。

2. 纳入文献偏倚性分析:纳入的文献均明确定义了透析时机,测量指标可靠。人口统计学:3 篇^[7-9]无差异,6 篇有差异;基础疾病:4 篇^[8-10, 13]无差异,1 篇^[6]未做充分描述,余 4 篇^[5, 10-12]有差异;透析前并发症严重性:4 篇^[8-10, 13]无差异,2 篇^[5, 11]未做充分描述,余 3 篇^[6-7, 12]有差异;透析方式:7 篇无差异,2 篇^[7, 11]未做充分描述;退出或失访描述:4 篇^[6, 8-9, 13]描述充分,5 篇不充分;结果数据完整:6 篇较完整,3 篇^[7, 10-11]未做充分报告;9 篇对选择性报告的描述均完整,均不存在影响结局真实性的其他风险。按照标准定义 4 篇^[6, 8-9, 13]为 A 级;余 5 篇为 B 级。

3. 透析方式及界定透析时机指标:纳入的 9 篇文献中,2 篇^[5, 10]应用血液透析(HD),3 篇^[6, 9, 12]应用腹膜透析(PD),余 4 篇未交代透析方式,这 4 篇中 2 篇^[8, 13]表明组间透析方式不存在差异。纳入文献均以肾小球滤过率为指标,其中 Traynor 等^[13]采用 Cockcroft-Gault 公式;余 8 项均采用 MDRD 公式。

4. GRADE 系统推荐分级:本文共 4 个结局,分别为:透析早晚与病死率的关系,分为所有样本、较小样本、大样本,心血管致死率的比较。前 3 个结局系统推荐分级均为极低等级,心血管事件致死率比较为低等级。

5. 荟萃分析:(1)整体结果:纳入文献中,5 篇^[5, 7-9, 13]认为透析早晚与患者病死率没有相关性,4 项研究^[6, 10-12]认为早期透析可能会增加患者死亡风险。对纳入文献进行 Meta 分析,与晚期组相比,早期组病死率没有降低,提示早期透析增加死亡风险,但关联强度较弱,异质性 $I^2 = 96\%$,见图 1。(2)亚组结果:采用随机效应模型对 6 个较小样本^[6-9, 11, 13]进行单独分析,结果提示透析早晚两组在患者病死率方面的差异无统计学意义,异质性 $I^2 = 70\%$,见图 2。3 个较大样本^[5, 10, 12]两组患者间存在明显异质性($I^2 = 99\%$)。见图 3。

纳入文献中 4 篇^[5, 8-9, 13]对死亡原因进行了统计,提示组间差异无统计学意义,从统计结果中可见心血管事件是导致终末期肾病患者死亡的重要原因,采用固定效应模型对心血管事件单独进行分析,OR = 1.01, 95% CI

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.09.011

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通信作者:丁国华, Email: ghxding@gmail.com

表 1 纳入文献基本情况

作者	患者数(例)	随访时间	透析方式	早期组定义及例数	晚期组定义及例数	结局指标	结论
Clark 等 ^[5] , 2011 年	25 910	2.3 年	血液透析	eGFR>10.5 n=8441	eGFR≤10.5 n=17469	病死率; 死亡原因	两组结局指标差异无统计学意义
Shiao 等 ^[6] , 2008 年	275	2.5 年	腹膜透析	eGFR≥5 n=110	eGFR<5 n=165	病死率	早期透析降低生存率
Korevaar 等 ^[7] , 2001 年	253	早期组 34.2 月, 晚期组 33.3 月	血液透析或 腹膜透析	eGFR>10.5 n=159	eGFR≤10.5 n=94	病死率	两组结局指标无显著差异
Cooper 等 ^[8] , 2010 年	828	3.59 年	血液透析或 腹膜透析	eGFR:10~14 n=404	eGFR:5~7 n=424	病死率; 死亡原因	两组结局指标差异无统计学意义
Traynor 等 ^[13] , 2002 年	184(排除 糖尿病)	2.5 年	血液透析或 腹膜透析	eCcr≥8.0 n=97	eCcr<8.0 n=87	病死率	早期开始透析不延长患者生存时间
Oh 等 ^[9] , 2012 年	272	25 个月	腹膜透析	eGFR:10.4±2.2 n=136	eGFR:5.8±1.2 n=136	病死率	配对后两组结局指标差异无统计学意义
Rosansky 等 ^[10] , 2011 年	81176	2 年	血液透析	按 eGFR 分 4 组:0~4.9;5.0~9.9; 10.0~14.9;≥15.0。n1=24 440, n2=43474,n3=10113,n4=3149		病死率	早期组死亡风险增高
Wilson 等 ^[11] , 2007 年	271	2 年	血液透析或 腹膜透析	按 eGFR 分 3 组:<5;5~10;>10。 n1=46,n2=180,n3=45		病死率	随访 1 年,病死率差异无统计学意义;随访 2 年,早期组病死率升高
Hwang 等 ^[12] , 2010 年	23 551	1 年	腹膜透析	按 eGFR 分 5 组:<3.29;3.29~4.27; 4.28~5.20;5.21~6.51; ≥6.52。n1=4669,n2=4749, n3=4727,n4=4708,n5=4698		病死率	晚期组病死率降低

注:eGFR:ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹



图 1 9 项研究的森林图

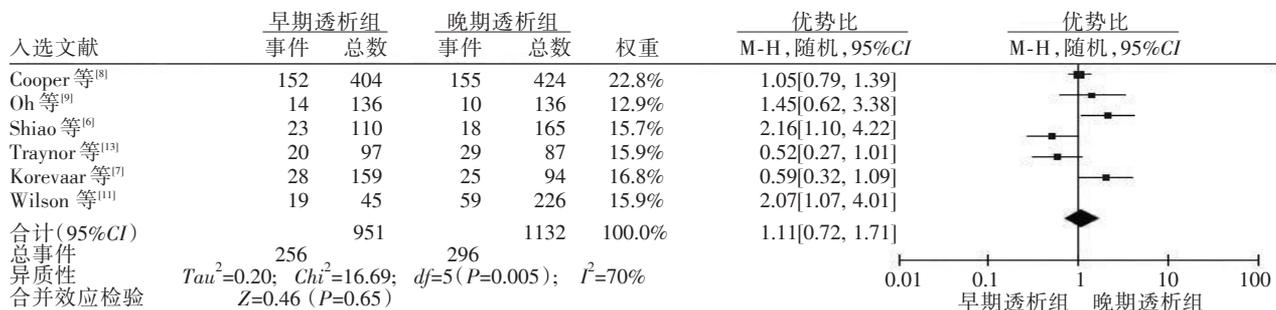


图 2 6 项小样本研究的森林图

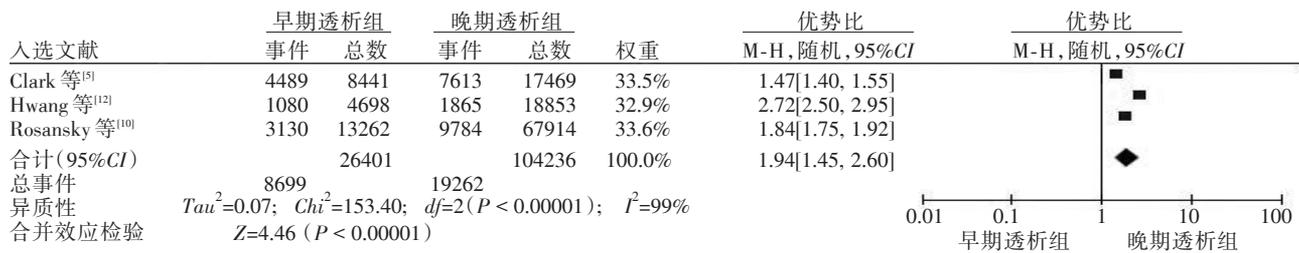


图 3 3 项大样本研究的森林图

(0.93, 1.10), $Z = 0.30, P = 0.76$, 提示两组因心血管事件所致病死率方面差异无统计学意义。

6. 发表偏倚评价: 发表偏倚的漏斗图提示发表偏倚较小。

三、讨论

本研究结果提示, ESRD 患者早期开始透析不会降低患者的死亡风险, 组间比较患者死亡原因方面差异无统计学意义。但因本文纳入研究较少, 评价时间存在差异, 纳入的 9 项研究存在明显异质性, 故透析时机对终末期肾病患者预后的影响, 仍需大样本、多中心、方法科学严谨的高质量临床试验作为证据。此外, 终末期肾病患者饮食、营养状态、肌肉含量等均存在差异, 规定开始透析治疗的血清尿素氮、肌酐和肌酐清除率水平是不明智的。

总之, 终末期肾病患者的预后受多方面因素影响, 透析时机对患者的利弊关系, 目前研究仍不明确, 病死率只是我们评价透析时机的一个方面, 临床实际情况的复杂性, 要求我们对病死率、并发症发病率、急诊透析概率、住院率、住院时间、医疗费用、残肾功能保护、患者生活质量、营养状况等多方面考虑。所以个体化选择透析时机, 综合评价透析时机的利弊, 是我们开展临床透析治疗的根本。

参 考 文 献

[1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis*, 1997, 30(3 Suppl 2): S67-S136.

[2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48: S13-S16.

[3] Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, et al. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10 Suppl 13: S289-S291.

[4] Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARI Guidelines, Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)*, 2005, 10 Suppl 4: S46-S60.

[5] Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ*, 2011, 183: 47-53.

[6] Shiao CC, Huang JW, Chien KL, et al. Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2008, 28: 73-81.

[7] Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet*, 2001, 358: 1046-1050.

[8] Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*, 2010, 363: 609-619.

[9] Oh KH, Hwang YH, Cho JH, et al. Outcome of early initiation of peritoneal dialysis in patients with end-stage renal failure. *J Korean Med Sci*, 2012, 27: 170-176.

[10] Rosansky SJ, Eqgers P, Glasscock R, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 396-403.

[11] Wilson B, Harwood L, Locking - Cusolito H, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? *Hemodial Int*, 2007, 11: 263-269.

[12] Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, et al. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients' national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 2616-2624.

[13] Traynor JP, Simpson K, Ceddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2125-2132.

(收稿日期: 2013-04-04)

(本文编辑: 孙玉玲)